

УДК 618.1(075.8)

ДУБОССАРСКАЯ З.М., ДУБОССАРСКАЯ Ю.А., НАГОРНЮК В.Т.

Государственное учреждение  
«Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
г. Днепр

### АМЕНОРЕЯ (лекция)

*В данной клинической лекции представлены диагностические и лечебные алгоритмы у женщин с различными клиническими формами аменореи. Так как первичная аменорея чаще связана с генетическими или анатомическими аномалиями, дифференцированный подход основан на необходимости знаний клинической медицины и междисциплинарной команды специалистов.*

**Ключевые слова:** аменорея, генетические причины, анатомические и ятрогенные причины.

Термин «аменорея» (от латинского от-рицания «а» и греческих слов «мен» – месяц и «rhea» – теку) и означает отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста. Аменорея не является самостоятельным диагнозом, а представляет собой симптом, указывающий на изменения в системе репродукции, обусловленные различными физиологическими или патологическими факторами. Причиной аменореи могут быть нарушения на уровне любого звена этой сложной цепи: гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки и влагалища. Исходя из патогенетических механизмов, вызывающих нарушения менструального цикла, аменорею можно подразделить на физиологическую и патологическую. Физиологическая аменорея предполагает отсутствие менструаций, обусловленное физиологическими периодами в жизни женщины: до наступления менархе, во время беременности и лактации, а также в постменопаузе. Патологическая аменорея возникает в результате генетических нарушений, на фоне врожденной или приобретенной патологии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы любого генеза и патологии органов-мишеней (влагалища, матки, шейки матки) [1,3].

По времени наступления аменорею можно разделить на две большие группы – первичную и вторичную. Под первичной аменореей следует понимать отсутствие менархе после 16 лет при правильном развитии вторичных половых признаков и после 14 лет при их отсутствии (эти значения на два стандартных отклонения превышают средний возраст менархе и развития вторичных половых признаков соответственно). Вторичная аменорея – это отсутствие менструаций у ранее менструировавших женщин. Если менструальные циклы были регулярными, то об аменорее говорят при отсутствии менструаций на протяжении трех менструальных циклов. При нарушениях менструального цикла диагноз вторичной аменореи ставят при отсутствии менструаций в течение 6 мес. Таким образом, определение аменореи как «отсутствие менструаций в течение 6 мес. и более у женщин от 16 до 45 лет» абсолютно некорректно.

Аменорея часто является симптомом не только многих изолированных нарушений структуры и функции репродуктивной системы, но также проявлением эндокринных и прочих экстрагенитальных заболеваний, действия лекарственных препаратов и небла-

гоприятных факторов внешней среды. Частота аменореи в популяции составляет 5,6%, а в структуре нарушений менструального цикла и генеративной функции возрастает до 25%. Поскольку аменорея является мультифакторной патологией, попытки ее классификации представляют значительные трудности. Доказательством тому служит отсутствие единой общепринятой классификации. Единодушное мнение существует только в делении аменореи на первичную и вторичную [4].

В настоящее время средний возраст, в котором появляется первая менструация, составляет 10,5-11 лет. У большинства девочек менструальный цикл устанавливается практически сразу. В то же время у части девочек в первый год после менархе менструации могут быть редкими, а перерывы между ними достигать нескольких месяцев, что не считается отклонением от нормы, поскольку отражает физиологическое преобладание ановуляторных циклов в этот период жизни (Sherman B. и соавт., 1985).

Физиологическая аменорея сохраняется в течение всей беременности и периоде лактации. При отказе родильницы от грудного вскармливания новорожденного менструации обычно возобновляются через 2 мес. после родов (у 90 % не позднее 3 мес. после рождения ребенка). Менструации прекращаются в среднем в 40-50 лет. Индивидуальные отклонения составляют до 10 лет, причем обычно от менархе до наступления менопаузы проходит около 35 лет.

Патологическая аменорея, т.е. собственно симптом гинекологических или экстрагенитальных заболеваний, может быть первичной и вторичной. Еще в первой половине XX столетия возраст, в котором в случае отсутствия менструаций диагноз первичной аменореи считался правомерным, составлял 18 лет (Жмакин К.Н. и соавт., 1980). Современные возрастные диагностические критерии детские гинекологи начали использовать относительно недавно в связи с феноменом акселерации, поскольку ее результатом стало более раннее наступление полового созревания. Особенно бурно процесс акселерации протекал до 70-х годов XX столетия, в дальнейшем наступила его некоторая стабилизация. В настоящее время о первичной аменорее говорят в том случае, если у девушки, достигшей 16-летнего возраста, не было ни

одной менструации (Гуркин Ю.А., 1993). В то же время некоторые детские гинекологи склоняются к тому, чтобы ставить диагноз первичной аменореи раньше в том случае, если у девушки в 14 лет нет никаких симптомов полового созревания, в том числе менструаций [2].

Еще один вариант патологической аменореи – криптоменорея (ложная аменорея, скрытая менструация). Этот термин используют в тех случаях, когда сохраняется циклическая активность яичников и происходит отторжение эндометрия, но кровянистые выделения из половых путей отсутствуют вследствие нарушения оттока (пороки развития половых органов, атрезия канала шейки матки).

Особое, промежуточное, положение занимает так называемая фармакологическая аменорея. Прием лекарственных средств некоторых групп закономерно приводит к прекращению менструаций на время лечения. Это ожидаемый эффект, являющийся отражением механизма действия препаратов. Фармакологическая аменорея развивается при длительном приеме таких лекарственных средств, как агонисты гонадолиберина, производные 17-этинилтестостерона, антиэстрогены, гестагены в высоких дозах. В подавляющем числе наблюдений прекращение менструаций на фоне такого лечения имеет обратимый характер.

Другие лекарственные средства – представители групп антигипертензивных препаратов, снотворных, нейролептиков, малых транквилизаторов, противосудорожных препаратов, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и пр., а также наркотики – могут способствовать формированию нарушений менструального цикла, в том числе аменореи.

В настоящее время отсутствует единая общепринятая классификация аменореи. Эксперты ВОЗ предложили в основу классификации положить уровень гонадотропных гормонов в сыворотке крови. В соответствии с этим выделяют гипергонадотропную, нормогонадотропную, гипогонадотропную, а также маточную аменорею (Серов В.Н. и соавт., 1995).

Наиболее удобно излагать материал, классифицируя аменорею по локализации доминирующего дефекта в иерархии регуляции репродуктивной системы.

Таблиця 1

Заболевания, синдромы и состояния – причины патологической и ложной аменореи  
(Н.М. Подзолкова, О.Л.Глазкова, 2003)

Первичная аменорея	Вторичная аменорея
<b>Аменорея гипоталамического генеза (гипоталамический гипогонадизм)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит массы тела</li> <li>Психогенная аменорея</li> <li>Нервная анорексия</li> <li>Чрезмерные физические нагрузки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит массы тела</li> <li>Психогенная аменорея</li> <li>Мутации генов DAX1, ЛГ/ФСГ, PR0P1 и др.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Повреждение ткани гипоталамуса опухолевым или воспалительным процессом (в том числе при туберкулезе, актиномикозе, сифилисе, саркоидозе), при травме, а также вследствие нейроинфекции, внутричерепной гипертензии</li> <li>Гистиоцитоз Х</li> <li>Синдром Колмена (мутации гена Kall)</li> <li>Адипозогенитальная дистрофия (синдром Пехкрэнца-Бабинского-Фрелиха)</li> <li>Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена</li> <li>Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля</li> <li>Мутации генов DAX1, ЛГ/ФСГ, PR0P1 и др.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нервная анорексия</li> <li>Чрезмерные физические нагрузки</li> <li>Повреждение ткани гипоталамуса опухолевым или воспалительным процессом (в том числе при туберкулезе, актиномикозе, сифилисе, саркоидозе), при травме, а также вследствие нейроинфекции, внутричерепной гипертензии</li> <li>Гистиоцитоз Х</li> <li>Синдром Колмена (мутации гена Kall)</li> <li>Синдром Морганьи-Стюарта-Мореля</li> <li>Нейрообменно-эндокринный (диэнцефальный, гипоталамический) синдром</li> <li>Мутации генов DAX1, ЛГ/ФСГ, PR0P1 и др.</li> </ul>
<b>Аменорея гипофизарного генеза</b>	
<b>А. Гипофизарный гиперпролактинемический гипогонадизм</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Микро- и макропролактинома гипофиза</li> <li>Функциональная гиперпролактинемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Микро- и макропролактинома гипофиза</li> <li>Функциональная гиперпролактинемия</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром «пустого» турецкого седла</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром «пустого» турецкого седла</li> </ul>
<b>Б. Гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гипопитуитаризм вследствие повреждения ткани гипофиза при воспалении, сдавлении опухолью или аневризмой сосуда, внутричерепной гипертензии, травме, аутоиммунном гипопизите (синдром Симмондса)</li> <li>Гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм с изолированным поражением гонадотропной функции гипофиза вследствие нейроинфекции, внутричерепной гипертензии, травмы</li> <li>Синдром «пустого» турецкого седла</li> <li>Гипофизарный нанизм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гипопитуитаризм вследствие повреждения ткани гипофиза при воспалении, сдавлении опухолью или аневризмой сосуда, внутричерепной гипертензии, травме, аутоиммунном гипопизите (синдром Симмондса), а также послеродовой пангипопитуитаризм (синдром Шихана)</li> <li>Гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм с изолированным поражением гонадотропной функции гипофиза вследствие нейроинфекции, внутричерепной гипертензии, травмы</li> <li>Синдром «пустого» турецкого седла</li> <li>Синдром Морфана</li> </ul>
<b>В. Аменорея при опухолях гипофиза, не вырабатывающих пролактин</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гигантизм</li> <li>Болезнь Иценко-Кушинга</li> <li>Аменорея при прочих опухолях гипофиза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Акромегалия</li> <li>Болезнь Иценко-Кушинга</li> <li>Аменорея при прочих опухолях гипофиза</li> </ul>
<b>Г. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза</b>	
<b>Аменорея яичникового генеза</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром резистентных яичников</li> <li>Типичная форма дисгенезии гонад (синдром Шерешевского-Тернера)</li> <li>Чистая форма дисгенезии гонад (синдром Суайера)</li> <li>Смешанная форма дисгенезии гонад (тестикулярная феминизация)</li> <li>Андрогенпродуцирующая опухоль яичника</li> <li>Двусторонний пиоварум</li> <li>Ятрогенная аменорея (овариозэктомия, цитостатическая терапия, облучение области таза)</li> <li>Генитальный туберкулез</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром резистентных яичников</li> <li>Стертые формы типичной дисгенезии гонад при преобладании нормального клеточного клона</li> <li>Синдром преждевременного истощения яичников</li> <li>Синдром поликистозных яичников</li> <li>Андрогенпродуцирующая опухоль яичника</li> <li>Двусторонний пиоварум</li> <li>Ятрогенная аменорея (овариозэктомия, цитостатическая терапия, облучение области таза)</li> <li>Генитальный туберкулез</li> </ul>

Маточная форма аменореи	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Синдром Рокитанского-Кюстнера</li><li>• Агенезия матки</li><li>• Генитальный туберкулез</li><li>• Ложная аменорея</li><li>• Аномалии развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови и детрита</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Синдром Ашермана</li><li>• Состояние после аблации или криодеструкции эндометрия, гистерэктомии</li><li>• Генитальный туберкулез</li><li>• Атрезия канала шейки матки</li></ul>
Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Аденогенитальный синдром</li><li>• Синдром Иценко-Кушинга</li><li>• Первичный гипотиреоз</li><li>• Гипертиреоз (тяжелая форма)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Аденогенитальный синдром</li><li>• Синдром Иценко-Кушинга</li><li>• Первичный гипотиреоз</li><li>• Гипертиреоз (тяжелая форма)</li></ul>
Аменорея при тяжело протекающих соматических болезнях	

*Примечание.* Из перечисленных выше заболеваний только некоторые, например пороки развития, гипофизарный нанизм и др., проявляются исключительно аменореей. При большинстве перечисленных заболеваний возможны другие варианты нарушений менструальной функции.

Среди клиницистов распространено мнение, согласно которому первичная аменорея является более тяжелым расстройством репродуктивной регуляции, чем вторичная. Эта точка зрения правомерна, но только отчасти. Действительно, если причины первичной и вторичной аменореи у двух больных схожи, у пациентки с первичной аменореей можно предположить наличие более грубых изменений в репродуктивной системе. Так, например, известно, что при синдроме Шерешевского-Тернера (кариотип 45X0) отмечаются первичная аменорея, задержка полового и соматического развития, стигмы дисэмбриогенеза. У девочек же с мозаицизмом (кариотип 45X0/46XX) или делецией сегмента хромосомы возможны достаточно гармоничное соматическое развитие, правильное, хотя и замедленное, половое созревание и даже наличие менструаций с последующей вторичной аменореей. Бесспорно, во втором случае возникают значительно менее сложные медицинские, психологические и социальные проблемы [4,7].

Развитие аменореи является следствием воздействия тех же факторов, которые приводят к формированию других симптомов и синдромов нарушения менструального цикла – аномальных маточных кровотечений, гипоменструального синдрома, ановуляции, гиполутеинизма.

Условно можно выделить функциональные и органические причины развития аменореи. К органическим относят опухолевые и воспалительные процессы, травматическое повреждение, атрофию, а также некроз тканей головного мозга, гипофиза, гонад, матки. О функциональных расстройствах говорят в тех случаях, когда невозможно четко обозначить

общепатологический процесс, лежащий в основе развития заболевания (воспаление, атрофия, опухолевый рост и др.) (Саркисов Д.С., 1993). Не случайно можно перечислить множество причин и механизмов развития функциональных нарушений в центральном звене регуляции репродуктивной системы, тогда как все причины маточной и большинство яичниковой аменореи органические. В большинстве случаев аменорея наступает при значительном дефиците функции какого-либо звена в регуляции репродуктивной системы (например, вторичная аменорея при синдроме Колмена) либо выпадении одного из звеньев (например, маточная форма аменореи).

Основой диагностического поиска при аменорее является анализ жалоб и данных анамнеза. Практически всегда аменорея сочетается с другими симптомами, абсолютное большинство которых неспецифичны и свидетельствуют о наличии у женщины сопутствующих психоэмоциональных нарушений (дистимия, немотивированная тревога, депрессивное состояние) и/или вегетативной дистонии (слабость, утомляемость, потливость). Поскольку эти симптомы могут в равной степени отражать изменения гормонального профиля, интоксикацию и вторичную реакцию на стресс, которым, безусловно, является прекращение менструаций, их ценность для дифференциальной диагностики невелика. Из проявлений вегетативной дисфункции, только приливы жара указывают на характер нарушения гормонального фона (гипоэстрогению) и уровень поражения в системе регуляции репродуктивной системы (яичники) [6].

Жалобы на изменение массы тела, внешности, характера отложения жировой тка-



ни, нарушение терморегуляции, избыточный рост волос на теле имеют несколько большее диагностическое значение, поскольку круг гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся подобными проявлениями, более ограничен.

Важной отправной точкой дальнейшего обследования может стать информация об особенностях течения беременности и родов у матери больной. Например, токсические и лекарственные воздействия на эмбрион и плод во время беременности могут привести к формированию пороков развития.

Таблица 2

**Основные клинические симптомы, сопутствующие патологической аменорее  
(по Н.М.Подзолковой, О.Л.Глазковой, 2003)**

Симптомы	Причины возникновения симптомов
Бесплодие	Всегда развивается при патологической аменорее вследствие нарушения процесса овуляции, либо при пороках развития и дисгенезии гонад, либо в результате гибели эндометрия
Слабость, утомляемость, снижение работоспособности	Гипотиреоз, гипертиреоз, дизэнцефальный синдром, новообразования, гиперкортицизм, гипопитуитаризм, туберкулезная интоксикация, стресс (при психогенной аменорее)
Сонливость днем, нарушение ночного сна	Гипотиреоз, дизэнцефальный синдром, гипозстрогения при синдромах преждевременного истощения яичников и резистентных яичников, стресс (при психогенной аменорее)
Эмоциональная лабильность, плаксивость, тревога, депрессивные состояния	Гипозстрогения при синдроме преждевременного истощения яичников, гипертиреоз, гипопитуитаризм, стресс (при психогенной аменорее, вследствие беспокойства о состоянии здоровья)
Приливы жара, сухость слизистой оболочки влагалища	Гипозстрогения при синдроме преждевременного истощения яичников, реже при синдроме резистентных яичников
Немотивированное уменьшение массы тела	Гипертиреоз, гипопитуитаризм
Увеличение массы тела, низкая эффективность мероприятий, направленных на ее уменьшение	Нейрообменно-эндокринный синдром, гиперкортицизм, гипотиреоз, гипопитуитаризм с преобладанием соматотропной недостаточности
Изменение характера жировых отложений	Нейрообменно-эндокринный синдром, гиперкортицизм, нарушения обмена андрогенов, инсулинорезистентность, гипозстрогения при синдроме преждевременного истощения яичников
Плохая переносимость холода	Гипотиреоз, гипопитуитаризм
Непереносимость жары	Гипертиреоз
Субфебрилитет	Туберкулезная интоксикация, опухоли головного мозга, эндокринных желез, гипертиреоз
Сухость кожи, ломкость ногтей	Гипотиреоз, гипопитуитаризм, дефицит питания
Ломкость и выпадение волос на голове	Гипотиреоз, нарушения обмена андрогенов, гипопитуитаризм
Избыточный рост волос на теле и лице	Нарушения обмена андрогенов
Уменьшение выраженности лобкового и подмышечного оволосения	Гипопитуитаризм

Синдром задержки роста и дистресс-синдром плода, родовая травма нередко оказываются первопричиной формирования в дальнейшем дисфункции центральных звеньев регуляции репродуктивной системы, задержки полового и физического развития, поскольку могут оказать негативное влияние на гипоталамус, гипофиз и яичники плода, обуславливая значительные цитоморфологические изменения в этих органах.

Нередко первые проявления болезни можно обнаружить при ретроспективном изучении анамнеза периода детства и полового созревания. Чрезвычайно ценной является информация о задержке соматического и интеллектуального развития, а также об опережающем росте. Так, например, больные с адреногенитальным синдромом обычно растут быстрее сверстниц в возрасте до 12 лет, а затем их рост замедляется; при задержке полового развития центрального генеза, наоборот, может отмечаться замедление, как полового, так и физического развития [8]. Активизация центральных звеньев регуляции репродуктивной системы приводит к усилению стероидогенеза в яичниках. Эти гормональные преобразования немедленно отражаются на внешнем облике больной: начинают формироваться вторичные половые признаки. Отражением андрогенных влияний в пубертатном возрасте служит не только появление лобкового (пубархе) и подмышечного оволосения, но и инициации роста молочных желез (телархе). Описанные изменения наступают в среднем в возрасте 11,5 года.

При общем осмотре пациенток с аменореей очень важно обратить внимание на следующие типобиологические особенности:

- рост (особенно на его соответствие нормальным возрастным показателям, что наиболее важно в случае первичной аменореи);
- массу тела (насколько она отличается от нормальной);
- характер отложения жировой ткани в случаях ожирения (универсальный тип при алиментарном ожирении; «верхний» тип, или андронное ожирение, при нейрообменно-эндокринном синдроме, патологии надпочечников, вирильном синдроме; «фартук» жира на передней брюшной стенке и «климактерический горбик» при гипоталамическом синдроме);
- тип телосложения (маскулинный, интерсексуальный, евнухоидный);
- наличие или отсутствие соматических аномалий и стигм [8].

Для дифференциальной диагностики может оказаться полезным не только определение параметров (масса тела, рост, межвертельный и межакромиальный размеры и др.), но и оценка их взаимосвязи: вычисление индекса массы тела, построение морфограммы, поскольку при таком подходе нагляднее диссонанс между отдельными показателями.

В случае первичной аменореи при гинекологическом осмотре необходимо уточнить: правильно ли сформированы наружные и внутренние половые органы; наличие у больной матки, гонад, аномалий развития с нарушением оттока; соответствие развития наружных и внутренних половых органов возрасту больной; наличие признаков повышенного влияния андрогенов и объемных образований в малом тазу.

Редко при первичной аменорее после беседы с пациенткой, общего и гинекологического осмотра можно сразу установить диагноз (например, при полностью выраженном фенотипе Шерешевского-Тернера или в том случае, если при осмотре не возникает сомнений в атрезии девственной плевы), однако в остальных случаях необходимо сформулировать концепцию дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. По нашему мнению, это удобнее сделать, если по совокупности имеющейся информации (жалобы, анамнез, результаты общего осмотра и гинекологического исследования) отнести пациентку к одной из трех клинических групп больных [10]:

- с правильным и своевременным развитием вторичных половых признаков в сочетании с нормальным соматическим развитием;
- с симптомами задержки полового развития;
- с симптомами преждевременного гетеросексуального полового развития.

Первая клиническая группа: больные с правильным и своевременным развитием вторичных половых признаков в сочетании с нормальным соматическим развитием. Нормальное общее развитие, правильное течение пубертатного периода и как следствие соответствующее возрасту развитие вторичных половых признаков наблюдаются у девочек при:

- ложной аменорее (пороках развития половых органов с нарушенным оттоком);
- синдроме Рокитанского-Кюстнера и аплазии матки;
- умеренно выраженной гиперпролактинемии;
- латентном первичном гипотиреозе;
- конституциональной задержке менархе.

Важнейшей деталью клинической картины является наличие или отсутствие циклического болевого синдрома. Если у больной ежемесячно возникает приступ тазовой боли (иногда цикличность прослеживается лишь в самом начале заболевания, а в дальнейшем боли становятся практически постоянными), то наиболее вероятен диагноз криптоменореи. Последующее обследование направлено на уточнение характера порока развития и, помимо ректоабдоминальной пальпации, должно включать вагиноскопию (для определения уровня атрезии влагалища, аплазии шейки матки), зондирование влагалища, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а при необходимости – магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза (для выявления гематокельпоса, гематометры, гематосальпинксов, уточнения топографо-анатомических соотношений) [5]. Клинический опыт показывает, что больные с ложной первичной аменореей обычно активно обращаются за медицинской помощью в связи с интенсивными болями и сопутствующими нарушениями мочеиспускания и дефекации (Гуркин Ю.А., 1997).

В случае отсутствия циклического болевого симптома возможно наличие таких пороков развития, как синдром Рокитанского-Кюстнера и аплазия матки. При установлении этих диагнозов ведущее значение имеют результаты гинекологического осмотра и УЗИ органов малого таза, однако для подтверждения необходимо выполнить вагиноскопию, а иногда – МРТ и лапароскопию.

У части больных после комплексного обследования можно диагностировать конституциональную изолированную задержку менархе. В установлении этого диагноза исключения помогают детальное изучение последовательности пубертатных изменений (правильная, но несколько запоздалая), а также семейный анамнез (позднее менархе у кровных родственниц). Следует подчеркнуть, что у больных с конституциональной задержкой менархе обычно имеется небольшой дефицит массы тела.

Лечение пациенток с первичной аменореей при отсутствии вторичных половых признаков преследует две цели: во-первых, формирование вторичных половых признаков и индукцию менструации и, во-вторых, по возможности, стимуляцию овуляции.

Одной из наиболее частых причин первичной аменореи, обусловленной органическими нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, является ольфактогенитальный синдром,

впервые описанный в 1944 г. F. Kallmann. Данная патология относится к весьма редким, однако в структуре первичных аменорей, обусловленных патологией гипоталамуса, занимает второе место. Синдром Кальмана характеризуется сочетанием вторичного гипогонадизма с первичной аменореей. Для данного синдрома патогномонична аносмия или гипоосмия (отсутствие или резкое снижение обоняния) [9,11]. Чтобы понять механизм развития синдрома Кальмана, напомним особенности эмбриогенеза и функциональной организации гипоталамо-гипофизарной системы, для активации которой чрезвычайно важным является гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) – продукт деятельности специфических нейронов, локализованных в аркуатных ядрах медиобазального гипоталамуса. Уникальное свойство этих нейронов, секретирующих ГнРГ, состоит в том, что они формируются совместно с обонятельными (ольфакторными) нейронами далеко за пределами гипоталамуса – в области назальной пластины. В процессе эмбриогенеза они мигрируют совместно с ольфакторными нейронами и нервами в различные отделы головного мозга. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга достаточен для нормального развития обонятельных луковиц. ГнРГ-нейроны мигрируют дальше, достигая медиобазального гипоталамуса. Процесс миграции происходит за счет нейрональных адгезивных молекул. Нарушение адгезивной функции ведет к аномальной локализации ГнРГ-нейронов. Клиническим проявлением нарушенных процессов миграции нейросекреторных нейронов и является синдром Кальмана. Клиническая картина синдрома характеризуется аменореей, евнухоидным телосложением, выраженным недоразвитием вторичных половых признаков и, главное, аносмией или гипоосмией, что и определяет диагноз [14].

Лечение синдрома Кальмана зависит от поставленной цели:

1. Для формирования вторичных половых признаков и профилактики остеопороза показана заместительная гормонотерапия (ЗГТ).
2. Для восстановления фертильности возможно введение в пульсирующем режиме (циклومات) экзогенных ГнРГ или препаратов гонадотропинов, однако результат сомнителен.

Прогноз для здоровья пациенток с синдромом Кальмана благоприятен при регулярном приеме препаратов ЗГТ до возраста менопаузы.

Не менее значимой причиной органических нарушений являются опухоли гипоталамо-гипо-

физарной системы. Чаще всего к задержке полового развития и, следовательно, первичной аменорее приводят краниофарингиомы. Как правило, эти опухоли располагаются экстраселлярно и нарушают секрецию гонадолиберина или гонадотропных гормонов. Практически всегда снижение концентраций ЛГ и ФСГ сочетается с дефицитом прочих гормонов гипофиза. Клиническая картина и неврологическая симптоматика зависят от локализации, типа, размера и скорости роста опухоли. Кроме аменореи, часто отмечают головные боли, неврологические и офтальмологические симптомы. Основными для диагностики являются: КТ, МРТ и офтальмологические исследования. При подозрении на развитие краниофарингиомы на первом этапе диагностики должна быть произведена краниография. Метод лечения краниофарингиомы определяется нейрохирургом. Реабилитация после операции заключается в назначении ЗГТ с учетом выпадения функции аденогипофиза.

Все описанные выше церебральные формы первичной аменореи имеют однотипные клинические проявления и характеризуются евнухоидным телосложением, значительным недоразвитием наружных и внутренних половых органов, существенным недоразвитием или отсутствием вторичных половых признаков. При проведении гормональных исследований определяются низкие уровни гонадотропинов и половых гормонов.

Любые формы первичной аменореи с центральным поражением регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси являются гипогонадотропными. Данная особенность является их основным отличием от первичных аменорей с поражением периферии (гонад), характеризующихся гипергонадизмом [3].

К маточной форме аменореи следует относить атрезию цервикального канала и внутриматочные синехии (синдром Ашермана). Эти патологические формы вторичной аменореи являются, как правило, следствием травматических внутриматочных вмешательств (аборты, роды, операции). В первом случае нарушена проходимость цервикального канала, во втором – поврежден базальный слой эндометрия с образованием спаек и частичной, реже полной, облитерацией полости матки.

Лечение – хирургическое; рекомендуют буширование цервикального канала, гистерорезектоскопию в предполагаемые дни менструаций с иссечением синехий, каутеризацию или воздействие лазером. Ранее после разрушения внутриматочных синехий в полость матки вводили внутриматочное

средство (ВМС) для профилактики их повторного образования. В последующем от использования ВМС отказались, поскольку они сами по себе могут способствовать образованию сращений.

Большую группу вторичных аменорей составляют овариальные (яичниковые) формы. Исходя из состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, все формы вторичных аменорей яичникового генеза имеют гипергонадотропный характер [12].

Синдром резистентных яичников (СРЯ – синдром Сэвиджа) представляет собой комплекс патологических симптомов, возникающих у женщин моложе 36 лет и характеризующихся вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, макро- и микроскопически неизмененными яичниками и высоким уровнем гонадотропинов. Это так называемые «немые» – нечувствительные или резистентные яичники. Частота СРЯ колеблется от 2 до 10 % среди всех форм. Причины развития СРЯ точно не установлены. В качестве гипотез обсуждаются следующие теории и предположения.

1. Аутоиммунная теория, согласно которой гипергонадотропная аменорея может наблюдаться в сочетании с такими аутоиммунными заболеваниями, как тиреоидит Хашимото, миастения, гипопаратиреоз, злокачественная анемия, алопеция, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитарная пурпура. При гистологическом исследовании ткани яичников у больных с аутоиммунными заболеваниями в развивающихся фолликулах обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию.
2. Резистентность яичников к большим концентрациям эндогенных гонадотропинов позволяет предположить аномалию молекул ФСГ или отсутствие его биологической активности. Установлено, что существуют иммунологически (определяемые радиоиммунным методом) и онтологически активные гонадотропины. Вполне возможно, что определяемые в сыворотке крови гонадотропины обладают лишь иммунной активностью.
3. Предполагается существование в фолликулярной жидкости фактора, тормозящего связывание ФСГ с рецепторами на клетках гранулезы, – ингибитора связывания ФСГ. Этот фактор является полипептидом и содержится не только в фолликулярной жидкости, но и в крови. Возможно, именно он и блокирует действие гонадотропинов на фолликулярные клетки.



К основным диагностическим критериям СРЯ следует относить:

- вторичную аменорею;
- эпизодические приливы жара;
- менструальноподобные выделения из половых путей;
- высокие концентрации ФСГ и ЛГ в плазме крови, нередко ЛГ > ФСГ;
- низкие уровни эстрогенов в плазме крови;
- первая проба с прогестероном чаще положительная, вторая и третья – отрицательные;
- проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме положительная;
- при УЗИ и лапароскопии визуализируются яичники и матка средних или несколько уменьшенных размеров, в яичниках определяются фолликулы;
- в биоптатах яичников обнаруживают примордиальные и преантральные фолликулы.

Лечение. Целесообразность назначения пациенткам с СРЯ эстрогенов не вызывает сомнений. Блокада эндогенных гонадотропинов эстрогенами способствует rebound-эффекту после отмены последних. Назначение эстрогенов приводит к увеличению количества гонадотропных рецепторов в яичниках и усиливает, таким образом, реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины. Для нормализации менструального цикла и профилактики метаболических нарушений показано назначение циклической комбинированной ЗГТ. Всем пациенткам старше 40 лет необходимо ежегодное исследование состояния молочных желез (маммография), гениталий (УЗИ), костной ткани (денситометрия) и липидограмма. Беременность у пациенток с СРЯ возможна лишь при использовании вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорской яйцеклетки.

Для характеристики преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) существует множество синонимов: идиопатическая яичниковая недостаточность, преждевременный климакс, преждевременная менопауза, синдром истощения яичников. Термин «преждевременная недостаточность яичников» (premature ovarian failure) был предложен для характеристики вторичной аменореи, сопровождающейся увеличением уровня гонадотропинов, дефицитом половых гормонов и бесплодием у женщин моложе 36 лет. Данный термин

указывает на наличие патологического процесса в яичниках, но не раскрывает его сущность. Кроме того, указание на недостаточность функции любого органа всегда предполагает возможность ее компенсации при проведении патогенетической терапии. Учитывая необратимость изменений овариальной ткани, было предложено для характеристики данного состояния использовать термин «синдром истощения яичников». ПНЯ представляет собой комплекс патологических симптомов (вторичная аменорея, бесплодие, приливы жара к голове и верхней части туловища, повышенная потливость и др.), возникающих у женщин моложе 38 лет и имевших в прошлом нормальные менструальную и репродуктивную функции.

Клиническая картина. Первым симптомом заболевания является вторичная аменорея, развившаяся в возрасте моложе 38 лет. Через 1-2 мес. после прекращения менструаций разворачивается картина эстрогендефицитного состояния (приливы жара, слабость, головные боли, боли в сердце, снижение трудоспособности). На фоне хронической гипоестрогении появляются урогенитальные расстройства и поздние обменные нарушения (остеопороз, повышение атерогенных фракций липидов). Основными диагностическими критериями ПНЯ следует считать:

- значительное повышение уровня гонадотропинов (особенно ФСГ);
- резкое снижение концентрации эстрогенов в сыворотке крови;
- уменьшение размеров яичников, выявляемое при УЗИ.

Таким образом, ПНЯ следует рассматривать как мультифакторную патологию, результатом которой являются дегенеративные изменения в фолликулярном аппарате яичников. Исходя из состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, данная форма вторичной аменореи имеет нормогонадотропный характер [13].

Лечение. Поскольку в генезе синдрома основная роль принадлежит истощению фолликулярного аппарата яичников, лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно и небезопасно для здоровья женщины. Пациентки с синдромом истощения яичников нуждаются в обязательном назначении препаратов ЗГТ до возраста естественной менопаузы. Предпочтение сле-

дует отдавать КОК. Прогноз в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный.

Многофакторность причин и разнообразие клинических проявлений при аменорее требует включения мультидисциплинарной команды врачей для обследования и лечения этой категории гинекологических больных.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. – М.: Изд. «Бином», 2010. – С.16-33, 126-132.
2. Карр Ф., Риццетти Х., Фройнд К., Кэкен С. Акушерство, гинекология и здоровье женщины. – М.: «Медпресс-информ», 2005. – С. 41.
3. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова. – М.: «Медицина», 2010. – С.75-107.
4. Манушарова Р.А. Генетическая эндокринология // Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова. – М.: МИА 2006. – С.33-120.
5. Маркин Л.Б. Лапароскопичні втручання в гінекологічній практиці / Л.Б. Маркин, Т.Ю. Мартин. – Львів, 2014. – С.178-186.
6. Практическая гинекология / Под ред. акад. В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – М.: «Медпресс-информ», 2001. – С.482-506.
7. Подзолкова Н.М., Гладкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. – М. «ГЭОТАР-МЕД», 2003. – С. 69-111.
8. Трудный диагноз: Пер. с англ. Под ред. Р.Б. Тэйлора – М.: «Медицина», 1995. – Т.1. – С. 39-52.
9. Abbott D.H., Dumesic D.A., Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. J Endocrinol 2002; 74:1.
10. Bakalov V.K., Vanderhoof V.H., Bondy C.A., Nelson L.M. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure Hum Reprod. 2002 Aug;17(8):2096-100.
11. Layman L.C. Human gene mutations causing infertility. J Med Genet 2002;3:153.
12. Minton S.E., Munster P.N. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. Cancer Control. 2002;9:466.
13. Legro R.S. Polycystic ovary syndrome: the new millennium Mol Cell Endocrinol 2001;184:87.
14. Marcus M.D., Loueks T.L., Berga S.L. Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. Fertil Steril 2001;76:310.
15. Marshall J.C., Eagleson C.A., McCartney C.R. Hypothalamic, dysfunction. Mol Cell Endocrinol 2001;183:29.
16. Homer H.A., Li T.-C., Cooke I.D. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril 2000;73:1.

## РЕЗЮМЕ

### АМЕНОРЕЯ (лекція)

ДУБОССАРСЬКА З.М., ДУБОССАРСЬКА  
Ю.О., НАГОРНЮК В.Т.

В даній клінічній лекції представлені діагностичні та лікувальні алгоритми у жінок з різноманітними клінічними формами аменореї. Так як первинна аменорея частіше пов'язана з генетичними чи анатомічними аномаліями, диференційований підхід оснований на необхідності знань клінічної медицини та междисциплинарної команди спеціалістів.

**Ключевые слова:** аменорея, генетичні причини, анатомічні та ятрогенні причини.

## SUMMARY

### AMENORREA (lecture)

DUBOSSARSKA Z.M., DUBOSSARSKA Y.A.,  
NAGORNYUK V.T.

This lecture presents clinical diagnostic and treatment algorithms in women with different clinical forms of amenorrhea. Since primary amenorrhea is often associated with genetic or anatomical abnormalities, a differentiated approach based on the need of knowledge of clinical medicine and interdisciplinary teams of specialists.

**Key words:** amenorrhea, genetic, anatomical and iatrogenic causes.